

Sonderdruck aus

# „Fortschritte der Therapie“

16. Jahrgang (1940) Heft 9

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. h. c. H. von Haberer  
Köln

Prof. Dr. R. Th. von Jaschke  
Gießen

Schriftwalter: Prof. Dr. R. Schoen, Göttingen, Medizinische Universitäts-  
klinik / Dr. Niels Poczka, Potsdam, Städt. Krankenhaus

Verlag: Georg Thieme, Leipzig C 1, Roßplatz 12

---

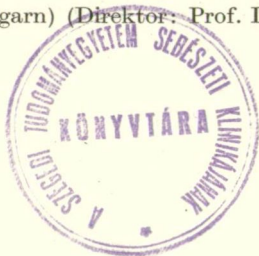
Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus „Fsch. Ther.“ sowie deren Verwendung für  
fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

---

## Klinische Untersuchungen mit einem jodierten Cholerivat, dem Sklerocholin-Bram

Von Dr. E. SÓÓKY

Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ungar. Franz-Joseph-Universität  
in Szeged (Ungarn) (Direktor: Prof. Dr. St. RUSZNYÁK)



Bald nach den Untersuchungen von JOSUÉ (1), ERB (2) und BRAUN (3), nach welchen fortgesetzte Injektionen sehr kleiner Adrenalinmengen an Kaninchen herdwiese vorkommende, auch histologisch der menschlichen Arteriosklerose ähnliche Veränderungen der Aorte hervorrufen, bemühte sich die experimentelle Therapie eifrig die Adrenalinarteriosklerose zu bekämpfen. Die von Klinikern längst beobachtete günstige Wirkung des Jods bei Atheromatose veranlaßte ALEXANDER VON KORÁNYI (4) mit Jodpräparaten die Verhütung der Adrenalinarteriosklerose zu versuchen. Es gelang ihm auch in der Tat, die gefäßzerstörende Wirkung des Adrenalins mit einem organischen Jodpräparat — dem Jodipin — hintanzuhalten. Bald stellte sich aber heraus, daß im Jodipin nicht allein das Jod, sondern auch seine zweite Komponente, das Sesamöl, Träger der Wirkung war, denn die Arteriosklerose ließ sich auch durch das subkutan injizierte reine Öl verhüten. Auf der Suche nach dem eigentlichen wirksamen Prinzip fand MANSFELD (5), daß das Cholin, welches nach SCHULZE im Sesam enthalten ist und nach LOHMANN (6) auch die akuten Adrenalinwirkungen aufhebt, ein sehr wirksames Mittel ist, um damit schon in geringen Gaben bei fortgesetzter Darreichung die Gefäßveränderungen zu verhüten. Das sehr bemerkenswerte Ergebnis dieser MANSFELDschen Versuche war, daß während die tägliche oder zweitägige intravenöse Injektion von 0,15 mg Adrenalin nach 10—11 Injektionen in 90 % der Fälle schwere Aortenveränderungen zur Folge hatte, die Arteriosklerose kein einziges Mal zu beobachten war, wenn die Tiere außer den Adrenalininjektionen täglich zweimal 0,05 g Cholin. hydrochl. subkutan erhielten.

Dies war die experimentelle Grundlage der heute recht verbreiteten Anwendung von Cholin und Cholinderivaten gegen Arteriosklerose und Hochdruck, wie sie zuerst von KLEE und GROSSMANN (7) empfohlen wurde, sowie des stark, aber flüchtig wirkenden Acetylcholins, das zu

ähnlichen Zwecken von KENNEDY und BARKER (8) empfohlen wurde.

Die günstige aber, zufolge der im Organismus so weit verbreiteten Cholinesterase nur sehr flüchtige therapeutische Azetylcholinwirkung machte es notwendig, nach stabileren Cholinderivaten zu suchen, von denen aber die meisten bisher dargestellten wegen unerwünschter Nebenwirkungen, wie nikotinartige Ganglienwirkung auf Herz und Kreislauf, Erregung der Atmung oder der Magensaftsekretion von vornherein ausscheiden<sup>1)</sup>.

Sehr beachtenswert erschien aber ein bisher therapeutisch nicht angewendetes Cholinderivat, welches von MANSFELD (9) auf seine pharmakologischen Wirkungen geprüft wurde. Es ist ein Jodsubstitutionsprodukt des Cholins, das Trimethylaminäthylenjodid der Formel  $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\overset{\text{N}}{\underset{\text{J}}{\text{CH}_2}}-\text{CH}_2\text{J}$ , in welchem also beide OH-Gruppen des Cholins mit Jod substituiert sind.

Diese Verbindung in ihren pharmakologischen Eigenschaften dem Azetylcholin sehr ähnlich, führt wie diese zu einer Erweiterung der Arterien und Kapillaren ohne aber in therapeutischen Dosen den allgemeinen Blutdruck zu senken, was für die bessere Durchblutung verengter Stromgebiete von besonderem Wert ist. Die pharmakologische Untersuchung zeigte sogar (vgl. MANSFELD l. c.) daß nach einer vorübergehenden, durch Vaguserregung bedingten schwachen Blutdrucksenkung der allgemeine Blutdruck sich immer etwas höher einstellt als vor der Verabreichung des Mittels. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Azetylcholin ist die Beständigkeit der Wirkung, nachdem das jodierte Produkt von der Cholinesterase nicht zerstört wird. Dieses jodsubstituierte Cholinderivat schien auch deshalb einer klinischen Prüfung wert, weil es die günstigen

<sup>1)</sup> S. die Zusammenstellung über die Pharmakologie der Cholinderivate bei E. KAHANE et JEANNE LEVY, *Biochimie de la choline et de ses dérivés*. Hermann et Cie. édit. Paris 1938.

Wirkungen des Cholins gegen Arteriosklerose mit jenen minimaler Jodmengen vereint, nehmen wir doch an, daß gerade diese besonders wirksam bei Gefäßspasmen und krankhaften Veränderungen der Gefäße sind (10). Die Wirksamkeit und Giftigkeit des Jodderivates, welches von der Chemischen Fabrik und Seruminstitut „Bram“, Berlin-Zehlendorf, unter dem Namen *Sklerocholin* in den Handel gebracht wurde, übersteigt jene des Cholins um das 10fache<sup>1)</sup>, und da es im Organismus nicht zerstört wird, so kommt es in viel geringeren Dosen zur Anwendung als das Azetylcholin, und zwar bei innerlicher Darreichung 3—5mal täglich zu 5 mg.

Wir hatten Gelegenheit, *Sklerocholin* bei Arteriosklerose verschiedenen Grades, bei Hypertonie, Dysbasia angiosclerotica intermittens, bei Angina pectoris und verordneten Fällen anzuwenden. Insgesamt wurden 40 Kranke behandelt (9 Fälle von Angina pectoris, 14 Fälle von Hypertonie, 11 Fälle von Arteriosklerose und 6 Fälle von Dysbasia intermittens). Die Behandlung wurde laut Vorschrift bzw. in ähnlicher Weise wie durch andere Nachuntersucher ausgeführt: täglich 3mal 2 Tabletten oder täglich 2mal je 1 ccm subkutan. Je nach der Schwere des Falles wurden mitunter beide Behandlungsweisen angewendet, wobei die betreffenden Kranken dann täglich 3mal 1 Tablette und zugleich auch täglich je eine, notwendigerweise sogar zwei Injektionen erhielten. Die günstige Wirkung des *Sklerocholins* trat bei einem Teile der Kranken schon in wenigen Tagen in Erscheinung, es gab aber auch andere, bei denen sich die Wirkung erst in mehreren Wochen zeigte. Wir nehmen an, daß die verzögerte bzw. ungenügende Wirkung des Mittels auf den Umstand zurückzuführen sei, daß die Verabreichung nicht genügend lange fortgesetzt werden konnte. Unerwünschte Nebenerscheinungen konnten wir bei der Verwendung des *Sklerocholins* niemals beobachten, auch dann nicht, wenn das Mittel wochenlang ununterbrochen genommen worden war. Zur näheren Beleuchtung unserer mit *Sklerocholin* gesammelten Erfahrungen seien hier einige Krankengeschichten auszugsweise angeführt.

B. K., 40 Jahre alte Frau, leidet seit etwa 1½ Jahren an sehr quälenden Kopf-

schmerzen in der Scheitel- und Nackengegend, die meist in den Morgenstunden auftreten. Die Kranke war bisher mit den verschiedensten Mitteln behandelt worden; die meist bloß unwesentlichen Besserungen waren jedoch bisher niemals von längerer Dauer. Blutdruck 220/100 mm Hg. Zunächst verordneten auch wir verschiedene gefäßerweiternde und Beruhigungsmittel, ohne aber damit einen Erfolg zu erzielen. Die Kranke erhielt hierauf 3 Wochen hindurch täglich 3mal 2 Tabletten *Sklerocholin*. Schon in wenigen Tagen trat deutliche Besserung ein; die Schmerzen nahmen von Tag zu Tag ab, um am Ende der 3. Woche vollkommen zu schwinden. Der Blutdruck sank auf 160/90 mm Hg.

S. J., 65 Jahre alter Mann. Seit 15 Jahren zuckerkrank, unterzog sich der ärztlichen Behandlung — Diät, mitunter Insulin — nur bei Verschlechterung seines Zustandes. Neuerdings starke, krampfartige Schmerzen im linken Unterschenkel; das rechte Bein war vor einigen Monaten wegen Gangrän amputiert worden. Der linke Unterschenkel ist mäßig ödematös, zeigt wesentlich verminderte Oszillation und die Pulsation der Art. dors. pedis ist nicht zu tasten. Herz in beiden Richtungen mäßig vergrößert, Töne über den großen Gefäßen stark akzentuiert. Die Wand der Art. radialis ist starr und verdickt. Blutdruck 200/120 mm Hg., die Leber ist 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Das Blutbild zeigt deutliche Anämie: 3000000 E. Sonst sind keine wesentlichen Veränderungen nachzuweisen. Behandlung: Diabetesdiät, Zinkprotamin-Insulin und wegen der starken Schmerzen im linken Bein schmerzstillende Mittel. In einigen Tagen werden außerdem auch *Sklerocholin*-Tabletten verabreicht und die *Sklerocholin*-Behandlung wochenlang fortgesetzt. Während dieser Zeit ist fortschreitende Besserung des Zustandes zu verzeichnen, die Schmerzen nehmen allmählich so weit ab, daß die schmerzstillenden Mittel weggelassen werden können. Die oszillatorischen Ausschläge sind alsbald auf das Doppelte gestiegen, und das Elektrokardiogramm, das bei der Aufnahme des Kranken low-Voltage gezeigt hatte, hat sich so weit gebessert, daß die T- und P-Zacken kaum niedriger sind als in Normalfällen.

<sup>1)</sup> Vgl. MANSFELD l. c.

Cs. J., 60 Jahre alte Frau. Seit etwa 1 Jahr typische, für Claudicatio intermittens bezeichnende Beschwerden in beiden Beinen. Außerdem öfters druckartige Schmerzen in der Herzgegend, die meist auch in die Arme ausstrahlen. Herz nach links mäßig vergrößert, dumpfe Herztöne. Puls hart. Blutdruck 195/110 mm Hg., Elektrokardiogramm: nach der Belastung deutliche Myokardläsion. Links keine Pulsation der Art. dors. pedis zu tasten und keine Oszillation nachweisbar; rechts größter oszillatorischer Ausschlag 15 mm. Nach der 3 Wochenlang dauernden peroralen Behandlung mit *Sklerocholin* hat sich der Zustand der Kranken so weit gebessert, daß sogar stundenlange Spaziergänge beschwerdelos vertragen werden, während sie vor der Behandlung schon nach wenigen Minuten stehen bleiben mußte.

S. L., 66 Jahre alter Mann, wird wegen plötzlich aufgetretener, äußerst heftiger Schmerzen in der Herz- und Sternalgegend der Station der Klinik überwiesen. Die sehr starken Schmerzen strahlen in den linken Arm und in den Rücken aus, daneben besteht starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Todesangst. Zyanose, Dyspnoe, kalte Hände und Füße, Bradykardie und Extrasystolen. Blutdruck 180/100 mm Hg.; bei der Durchleuchtung findet sich neben mäßigem Emphysem etwas nach links vergrößerter Herzschatte vom Aortentyp, sklerotische Aorta sowie sklerotische Carotis communis und Art. subclavia dextra. Elektrokardiogramm: Kammerextrasystolen, verlängerte A.-V.-Überleitungszeit ( $\frac{23}{100}$  Sekunde) und Veränderungen, die auf die Schädigung der Koronargefäße und des Myokards schließen lassen. Bei der Einlieferung erhält der Kranke zunächst verschiedene

Cardiaca, in großer Menge *Eupaverin* intravenös und Sedativa, worauf die schwersten Erscheinungen in einigen Stunden zurückgehen. Am nächsten Tage wird die *Sklerocholin*-Behandlung eingeleitet: täglich 3mal 2 Tabletten. In der 1. Woche treten fast täglich schwächere oder stärkere Anfälle auf, so daß neben dem *Sklerocholin* noch manchmal *Eupaverin*, *Amylnitrit*, *Nitrolingual* bzw. Sedativa verabreicht werden müssen. Von der 2. Woche an zeigt sich eine wesentliche Besserung; die oben erwähnten Beschwerden haben ganz aufgehört. In der 4. Woche kann der Kranke beschwerdefrei und in befriedigendem Allgemeinzustand entlassen werden. Der Kranke, der unserer Verordnung gemäß die Tabletten weiter nimmt, ist seither vollkommen beschwerdefrei geblieben.

Außer in den hier erwähnten konnten wir uns von der günstigen Wirkung des *Sklerocholins* noch in zahlreichen ähnlichen Fällen überzeugen. In der weitaus größeren Mehrzahl der Fälle stellten sich Besserung bzw. vollkommene Beschwerdefreiheit in der beschriebenen Weise ein. Obwohl der Erfolg nicht in allen Fällen so auffallend eintrat, wie bei den obenerwähnten Kranken, kommen wir doch zu dem Schluß, daß *Sklerocholin* in dem Kampf gegen die eingangs angeführten, recht häufigen Krankheiten eine wirksame Waffe bedeutet.

1. JOSUÉ, Presse méd. 1903. — 2. W. ERB, Arch. exper. Path. (D.) 53 (1905): 173. — 3. BRAUN, Wien. klin. Wschr. 1909. — 4. ALEX. v. KORÁNYI, Orv. Hetil. (Ung.) 1906. — 5. G. MANSFELD, Wien. klin. Wschr. 1908, 47. — 6. A. LOHMANN, Pflügers Arch. 122 (1908). — 7. KLEE u. GROSSMANN, Münch. med. Wschr. 1925. — 8. F. S. KENNEDY u. BARKER, Proc. Mayo Clinic Rochester 17 (1932). — 9. MANSFELD, Magy. orv. Arch. 6 (1905). — 10. I. HALBAN, Wien. klin. Wschr. 1922: 237 — Med. Klin. 1922: 434.

(Anschr. des Verf.: Szeged/Ungarn, Med. Univ.-Klinik)